

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Kanker paru-paru adalah kondisi tumor yang bersifat ganas muncul dari epitel bronkus (karsinoma bronkus) karena pertumbuhan sel-sel yang tidak terkendali dan bersifat kanker di dalam paru-paru (Joseph & Rotty, 2020). Informasi ini didapat dari *Global Cancer Observatory* sesuai (WHO) yang menyatakan tipe kanker paling mematikan di dunia yaitu kanker paru dengan data kematian 1.796.144 jiwa. Di Indonesia, kanker paru-paru merupakan jenis kanker dengan jumlah kasus baru tertinggi ke-3, mencapai sekitar 34.783 kasus dan menyebabkan sekitar kematian 30.843 selama tahun 2020 (Sari *et al.*, 2023). Pada data menunjukkan bahwa kanker paru-paru memiliki dampak signifikan pada laki-laki dengan persentase kasus sebesar 14,3% dari total kasus kanker, dan angka kematian sebesar 21,5%. Selain itu, kondisi ini juga cukup umum terjadi pada perempuan dengan persentase kasus sebesar 8,4% dan berkontribusi terhadap 13,7% dari jumlah kematian akibat kanker (Sung *et al.*, 2021).

Sekitar 80% - 90% kasus kanker paru-paru disebabkan oleh kebiasaan merokok, dan sekitar 40% polusi udara yang berkontribusi terhadap risiko terkena kanker paru-paru. Faktor riwayat keluarga memiliki pengaruh signifikan dengan kisaran risiko antara 25% hingga 37%, sementara riwayat kanker sebelumnya juga bisa menjadi faktor risiko. Perokok pasif memiliki risiko terkena kanker paru-paru karena terpapar pada asap rokok dan zat-zat karsinogenik (zat penyebab kanker) yang terdapat dalam asap rokok. Paparan berulang terhadap asap rokok dapat

meningkatkan risiko terjadinya kanker paru-paru pada orang yang tidak merokok secara aktif. Ini menunjukkan pentingnya menghindari paparan asap rokok, baik untuk perokok maupun non-perokok, guna mengurangi risiko terkena berbagai penyakit, termasuk kanker paru-paru (Dilia *et al.*, 2022). Interaksi antara berbagai faktor risiko seperti rokok, polusi udara, faktor genetik, dan paparan karsinogen dapat memicu perubahan genetik dalam sel-sel paru-paru. Mutasi pada gen tertentu seperti *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dan KRAS adalah contoh dari perubahan genetik yang sering terkait dengan kanker paru-paru. Mutasi pada gen-gen ini bisa menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan pembentukan sel kanker yang bersifat ganas. Proses ini merupakan salah satu mekanisme utama yang menyebabkan perkembangan kanker paru-paru pada individu yang terpapar oleh faktor-faktor risiko tersebut selama jangka waktu yang cukup panjang (Febriani *et al.*, 2018).

Tatalaksana kanker paru mencakup beberapa metode seperti kemoterapi, pembedahan, dan radioterapi. Kemoterapi sering kali menjadi pilihan utama karena fleksibilitasnya dalam penggunaan pada pengobatan kanker, bahkan sebagai perawatan paliatif. Meskipun kemoterapi telah terbukti efektif tetapi kemoterapi memiliki kelemahan berupa efek samping obat yang dapat memengaruhi berbagai organ tubuh. Oleh karena itu, pengembangan obat-obatan antikanker terus dilakukan dalam bidang farmakologi untuk menemukan terapi yang lebih efektif, dengan harapan memiliki lebih sedikit efek samping obat (Brown *et al.*, 2019).

Obat kanker salah satunya adalah cisplatin agen kemoterapi yang paling sering digunakan pada kanker paru. Cisplatin memiliki tingkat respon terhadap lesi metastasis kurang lebih 30%-50%. Mekanisme cisplatin sebagai agen antikanker adalah berinteraksi dengan DNA, mengatur protein kinase (ATM) dan mengaktifkan p53 yang mengarahkan serangkaian sinyal kaskade dan apoptosis pada sel kanker paru. Di samping dari efek terapeutik terdapat limitasi dari penggunaannya, salah satunya efek samping obat kanker (Brown *et al.*, 2019)

Didalam Al-Qur'an disebutkan beberapa tanaman yang merupakan kebesaran Allah sebagai sarana bagi manusia untuk memanfaatkan apa yang telah diciptakan Allah SWT, seperti firman Allah SWT dalam Surat Al-An'am Ayat 99.

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرَجُ مِنْهُ  
حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِن طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ  
مُتَشَبِهٍ ۗ لَّنُنظِرُوا إِلَىٰ تَمْرَةٍ إِذَا آتَمَرَ وَيَنْعِهِ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ

Referensi : <https://tafsirweb.com/2223-surat-al-anam-ayat-99.html>

Ayat diatas mengandung arti bahwa tanaman kurma, anggur, delima dan zaitun merupakan bentuk kekuasaan Allah SWT dimana tanaman ini memiliki banyak manfaat dari kandungan didalamnya dan telah banyak digunakan untuk pengobatan. Selain itu, dalam syariat islam diajarkan ilmu kefarmasian sebagai upaya penyembuhan penyakit. Sesungguhnya, Rasulullah SAW bersabda bahwa “setiap penyakit ada obatnya, jika obat tepat penyakit maka terwujud kesembuhan atas izin Allah SWT” (HR. Muslim). Di Indonesia, terdapat beragam tanaman obat yang digunakan untuk sumber bahan aktif dengan sifat sebagai antikanker.

Salah satunya tanaman buah atau sayur dengan senyawa aktif kuersetin dan tanaman rimpang dengan senyawa aktif kurkumin.

Salah satu strategi pengembangan farmasi sebagai antikanker perlu dicari ko-kemoterapi seperti kuersetin dan kurkumin untuk meminimalisir efek samping obat. Kuersetin dan kurkumin senyawa aktif yang banyak diteliti karena metabolit sekunder yang mempunyai aktivitas antitumor dengan potensi kuat terhadap sel kanker.

Kurkumin merupakan polifenol yang merepresentasikan komponen aktif yang diekstraksi dari rimpang kunyit. Selama beberapa tahun terakhir, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa kurkumin memberikan efek anti kanker pada berbagai jenis kanker dengan menekan proliferasi dan metastasis sel serta menyebabkan kematian sel (Liu & Ho, 2018). Kurkumin mengakibatkan penurunan potensial membrane mitokondria dan pelepasan sitokrom c menuju sitosol, kemudian aktivasi dari caspase-9 dan caspase -3 pada *lini sel small cell lung cancer* (SCLC) (Zhang & Zhang, 2018). Pada sel A549 terjadi peningkatan ekspresi BAX dan menurunkan jumlah BCL-2. Dengan rasio tersebut kurkumin dapat menginduksi apoptosis. Kurkumin terbukti memiliki selektivitas yang tinggi terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan MDA-MB 231 (Passos *et al.*, 2023). Namun sangat disayangkan potensi kurkumin tidak didukung dengan bioavailabilitas yang baik sehingga perlu strategi untuk meningkatkan bioavailabilitasnya dengan mengkombinasikannya dengan senyawa organik lain seperti kuersetin ataupun piperin (Mehta *et al.*, 2014).

Kuersetin merupakan polifenol yang dapat dijumpai pada buah-buahan seperti apel, anggur, bawang bombai, ceri, buah-buahan sitrus serta sayuran hijau. Kuersetin memiliki banyak efek biologi di antaranya yaitu sebagai antioksidan, antikanker, antiviral, pemicu apoptosis, penghambat protein kinase C, memodulasi siklus sel dan menghambat angiogenesis (Hackman *et al.*, 2020). Penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa kuersetin memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik terhadap protein Kinensin-5 sehingga lebih selektif mengikat sel-sel kanker untuk menghambat proliferasinya pada sel T47D dan sel HeLa (Zubair *et al.*, 2021). Selain itu, terbukti dapat berperan sebagai inhibitor dari sitokrom P450 3A4 dan modulator dari ABCB1 yang diharapkan apabila dikombinasikan dengan kurkumin dapat meningkatkan bioavailabilitasnya (Xingyu *et al.*, 2016). Kuersetin diketahui dapat menghalangi ikatan antara albumin dan kurkumin kemudian penelitian sebelumnya kuersetin terbukti berikatan dengan protein lebih kuat dibandingkan dengan kurkumin Tunggal. Hal ini, dapat meningkatkan bioavailabilitas dan potensinya sebagai agen antikanker yang sinergis apabila keduanya dikombinasikan (Moorthi & Kathiresan, 2015).

Kombinasi dari kuersetin dan kurkumin pada kanker paru-paru mencit yang diinduksi oleh benzo(a)pyrene dapat meningkatkan stabilitas p53 sehingga meningkatkan aktivitas dari enzim caspase 3 dan 9. Jika dibandingkan dengan mencit yang hanya diberikan benzo(a)pyrene aktivitas dari enzim caspase 3 dan caspase 9 sangat menurun (Zhang & Zhang, 2018). Hal ini, belum ada yang mengombinasi menggunakan kuersetin dan kurkumin untuk penanganan kanker paru HTB-183.

Melihat potensi kuersetin dan kurkumin dapat dikombinasikan sebagai antikanker paru mendorong peneliti untuk melakukan penelitian yang berjudul efek sinergis kuersetin dan kurkumin sebagai agen antikanker pada sel kanker paru HTB-183 dan sel Vero secara *in vitro*. Uji sitotoksik kombinasi sinergisme perlu dilakukan untuk mendapatkan nilai indeks kombinasi. Adanya resiko toksisitas senyawa antikanker pada sel normal sehingga perbandingan  $IC_{50}$  sel normal dan sel kanker perlu dikaji untuk memperoleh indeks selektivitas yang aman untuk penghambatan pada sel normal.

### **B. Rumusan Masalah**

Dari latar belakang terkait beberapa rumusan masalah yang dapat diambil yaitu:

1. Berapa nilai  $IC_{50}$  dari kuersetin dan kurkumin sebagai agen antikanker pada sel kanker paru HTB-183 dan sel Vero?
2. Berapa nilai indeks selektivitas dari kuersetin dan kurkumin sebagai agen antikanker pada sel Vero?
3. Berapa nilai indeks kombinasi dari kuersetin dan kurkumin sebagai agen antikanker pada sel kanker paru HTB-183?

### **C. Tujuan**

Ada beberapa tujuan penelitian yang dapat diambil yaitu:

1. Mengetahui nilai  $IC_{50}$  dari kuersetin dan kurkumin sebagai agen antikanker terhadap sel kanker paru HTB-183 dan sel Vero
2. Mengetahui nilai indeks selektivitas dari kuersetin dan kurkumin sebagai agen antikanker pada sel Vero.

3. Mengetahui nilai indeks kombinasi dari kombinasi kuersetin dan kurkumin sebagai antikanker terhadap sel kanker paru HTB-183.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Dengan penelitian ini diharapkan untuk memberi informasi kepada masyarakat tentang kegunaan dari kuersetin dan kurkumin sebagai antikanker paru. Bagi peneliti dapat di gunakan sebagai media belajar untuk menambah ilmu pengetahuan dan pengalaman selama penelitian khususnya tentang efek sinergis dari kuersetin dan kurkumin sebagai agen antikanker paru sehingga hasil penelitian dapat digunakan untuk pencarian ko-kemoterapi untuk meminimalisir efek toksik dari kemoterapi.